

## NEW ALPHA-OXYACID POLYMER

**Publication number:** JP2003415

**Publication date:** 1990-01-09

**Inventor:** KITAO TOSHIO; KIMURA YOSHIHARU; YAMANE HIDEKI; SHIROTANI KENJI

**Applicant:** NIPPON SHOJI KK

**Classification:**

**- international:** A61K47/34; A61L17/00; C08G63/08; A61K47/34; A61L17/00; C08G63/00; (IPC1-7): A61K47/34; A61L17/00; C08G63/08

**- European:**

**Application number:** JP19880146640 19880614

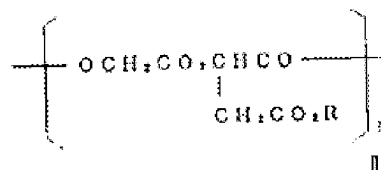
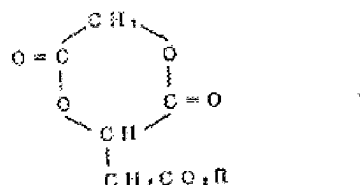
**Priority number(s):** JP19880146640 19880614

[Report a data error here](#)

### Abstract of JP2003415

**PURPOSE:** To prepare efficiently an alpha-oxyacid polymer having high biocompatibility by polymerizing a diester monomer of a six-membered ring having a mixed unit consisting of malic acid and glycolic acid.

**CONSTITUTION:** An alpha-oxyacid polymer consisting of repeating units of formula II (wherein R is H or a carboxyl-protecting group; n is a number which provides an MW of about 1,000-300,000 when R is H) is prepd. in a high yield by performing soln. polymn. or bulk polymn. of a diester monomer of a six-membered ring having a mixed unit of formula I (wherein R is as defined above) consisting of malic acid and glycolic acid in the presence of an initiator and, if required, eliminating an existing protecting group. This polymer has especially high biocompatibility and is useful for medical materials such as an absorbable surgical suture and carries for medicines.



⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-3415

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup>

C 08 G 63/08  
A 61 K 47/34  
A 61 L 17/00

識別記号

NLW

庁内整理番号

B

6904-4J  
7417-4C  
6971-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)1月9日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全6頁)

⑭ 発明の名称 新規アルファ-オキシ酸ポリマー

⑰ 特 願 昭63-146640

⑱ 出 願 昭63(1988)6月14日

特許法第30条第1項適用 昭和63年3月14日、社団法人日本化学会発行の「日本化学会第56春季年会講演予稿集Ⅱ」に発表

⑲ 発 明 者 北 尾 敏 男 京都府京都市西京区大枝南福西町2-9-2  
⑲ 発 明 者 木 村 良 晴 滋賀県近江八幡市鷹飼町1126  
⑲ 発 明 者 山 根 秀 樹 京都府京都市伏見区奉行前町官有地 桃山合同宿舍242号  
⑲ 発 明 者 城 谷 健 二 兵庫県尼崎市西立花町1-4-8  
⑳ 出 願 人 日本商事株式会社 大阪府大阪市東区石町2丁目30番地  
㉑ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

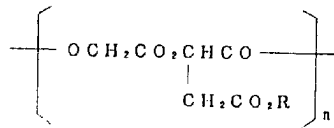
明 細 書

1. 発明の名称

新規アルファ-オキシ酸ポリマー

2. 特許請求の範囲

(1) 式:

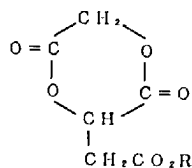


[式中、Rは水素またはカルボキシル保護基、n

は、Rが水素の場合の分子量が約1,000~3,000となるような数を意味する]

で示されるくり返し単位からなるα-オキシ酸ポリマー。

(2) 式:



[式中、Rは水素またはカルボキシル保護基を意味する]

で示される化合物。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は生体吸収性ポリマーとして有用な新規α-オキシ酸ポリマーに関する。また、本発明は該α-オキシ酸ポリマー製造に用いる新規モノマーにも関する。

従来の技術および課題

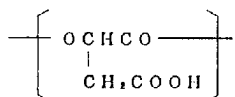
近年、生体吸収性ポリマーの医療用材料への利用が進んでおり、とりわけ、生体内における毒性や免疫原性が低く、高い生体適合性を有するα-オキシ酸ポリマーが広く利用されている。

一般に、α-オキシ酸ポリマーは、α-オキシ酸同志が相互にエステル化して形成され、生体内で非酵素的加水分解を受けてα-オキシ酸となり、代謝経路を通じて体外へ排出される。従って、体内に蓄積される危険性がないので、生体の一時補修材や薬剤のキャリアーとして好適な素材であり、

すでにポリグリコール酸(PGA)やポリ乳酸(PLA)およびその共重合体が繊維化され、吸収性手術用縫合糸として市販され、臨床的に応用されている。

しかしながら、PGAおよびPLAは結晶性が高く非水溶性であるため、加水分解速度の制御および機能性の付与を行うことが困難である。そのため、親水性と機能性の付与をめざした素材の開発が要求され、特に、 $\alpha$ -オキシ酸の一種であるリンゴ酸のポリマーが注目されている。

リンゴ酸は、1分子内に二つのカルボキシル基をもつため、エステル化による高分子形成の仕方によりリンゴ酸のポリマーには、式：



で示される $\alpha$ -型結合の繰返し単位を有する $\alpha$ -ポリリンゴ酸と、式：

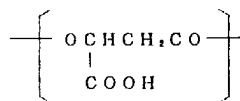
リブリッツ(A.C.S. Polym. Prep.) 20、608 (1979)；ポリマー・サイエンス・アンド・テクノロジー(Polym. Sci. Technol.) 23、219 (1983)]行なわれている。

しかしながら、これらのモノマーはいずれも合成が困難であり、大量合成ができず、特に、 $\alpha$ -ポリリンゴ酸の収率は低く、その合成法は未だ確立されるに至っていない。

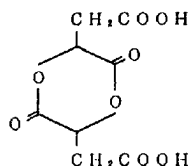
このような事情に鑑み、本発明者らは、リンゴ酸の $\alpha$ -型結合単位を有する $\alpha$ -オキシ酸ポリマーの合成を効率よく行うべく、鋭意研究を重ねた。その結果、リンゴ酸とグリコール酸の混合単位を有する新規な六員環ジエステルモノマーの合成に成功し、これから、新規な $\alpha$ -オキシ酸ポリマーが効率よく得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

#### 課題を解決するための手段

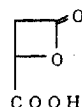
本発明は、式(I)：



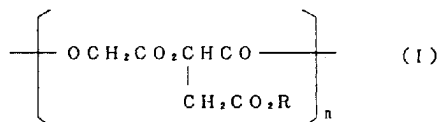
で示される $\beta$ -型結合の繰返し単位を有する $\beta$ -ポリリンゴ酸がある。 $\alpha$ -ポリリンゴ酸の合成は式：



で示されるマライドのジベンジルエステルの開環重合により[高分子学会予稿集 35、2330 (1985)]、また、 $\beta$ -ポリリンゴ酸の合成は式：



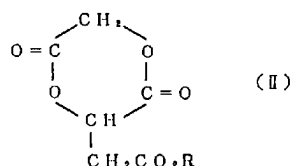
で示されるマロラクトンのベンジルエステルの開環重合により[エー・シー・エス・ポリマー・ブ



[式中、Rは水素またはカルボキシル保護基、nは、Rが水素の場合の分子量が約1,000~300,000となるような数を意味する]

で示されるくり返し単位からなる新規 $\alpha$ -オキシ酸ポリマーを提供するものである。

さらに、本発明は、式(I)のポリマーの合成に有用なモノマーである式(II)：



[式中、Rは水素またはカルボキシル保護基を意味する]

で示される新規化合物を提供するものである。

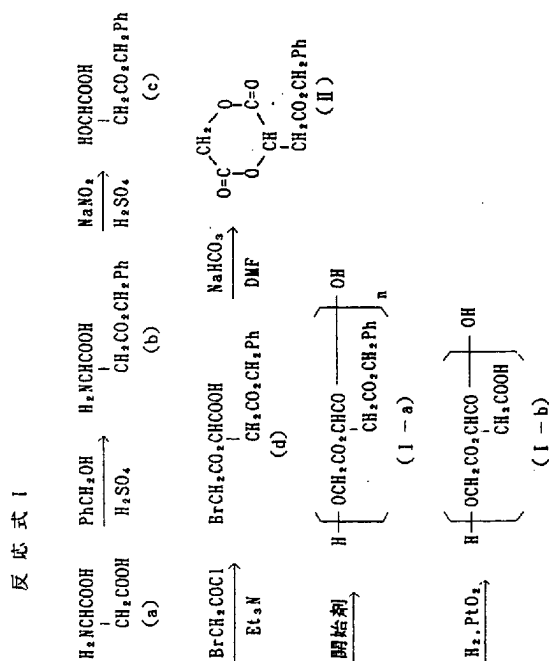
式(I)および式(II)におけるRで示されるカル

ポキシシ保護基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*t*-ブチルなどの低級アルキルおよびベンジルなどのアラルキルなどが挙げられ、好ましくは、メチル、エチルあるいはベンジルである。

本発明の式(I)で示されるポリマーは、一般に、  
Rが水素の場合、約1,000~300,000、  
好ましくは、10,000~100,000の分子  
量を有する。

なお、式(I)および(II)の化合物には、光学異性体が存在するが、ラセミ体も含めてそれら全ての光学異性体は本発明に包含される。

式(I)のポリマーは、式(II)のモノマーを、例えば、開始剤の存在下に溶液重合、または塊状重合させ、所望により、存在する保護基を脱離させることによって合成できる。また、式(II)のモノマーは、L-アスパラギン酸を出発物質として自体公知の方法、例えば、次の反応式Iに示す方法に従って製造できる。



反応式 I には、本発明の式(II)の化合物である環状六員環ジエステルモノマー、L-3-ベンジルオキシカルボニルメチル-1,4-ジオキサラン-2,5-ジオン(L-BMD)および式(I)のグリコール酸-リンゴ酸共重合体の合成方法を例示してある。すなわち、出発物質であるL-アスパラギン酸(a)のβ-位におけるカルボキシル基をエステル化、例えば、ベンジルエステル化して保護誘導体(b)とした後、ジアゾ化加水分解を行い、L-β-ベンジルマレート(c)を合成する。ついで、溶媒、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素またはハロゲン化炭化水素、好ましくは、ジエチルエーテル中、例えば、トリエチルアミンのような塩基の存在下、該化合物を塩化プロモアセチルとカップリングさせ、L-プロモアセチルベンジルマレート(d)を得る。さらに、溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン(NMP)などの非プロトン性極性溶媒、好ましくは、DMF中、例えば、炭酸水素ナトリウムで分子内環化を行い、式(II)の化合物を得る。

式(II)の化合物は、そのまま、あるいは、例えば、再結晶等により精製した後、式(I)の化合物の合成に用いる。

式(II)の化合物を、窒素雰囲気下、溶媒、例えば、トルエン中、開始剤、例えば、ジエチル亜鉛、オクチル酸スズ、アルミニウムイソプロポキシドなどの存在下、80~120℃、好ましくは、100℃にて溶液重合を行い、グリコール酸とベンジルマレートとの共重合体(I-a)を合成する。

ついで、Rが水系であるポリマーを所望の場合、式(I-a)のポリマーを、極性溶媒、例えば、エタノールおよび酢酸エチルの混合溶媒中、触媒、例えば、二酸化白金触媒の存在下、水系化分解を行い、ベンジル基を脱離し、リング酸-グリコール酸共重合体(I-b)が得られる。

別法として、窒素雰囲気下、式(II)の化合物を130~170℃にて融解し、開始剤の存在下に塊状重合させても式(I)の新規 $\alpha$ -オキシ酸ポリマーが得られる。

かくして、得られた本発明の式(1)の新規  $\alpha$ -

オキシ酸ポリマーは、ポリグリコール酸やポリ乳酸と同様に、吸収性手術用縫合糸などの種々の医療用材料や薬剤のキャリアーとして使用できる。

#### 実施例

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。なお、 $\alpha$ -オキシ酸ポリマー(I-a)および(I-b)の分子量としては、ポリスチレンを基準とするGPCによる測定値を用いた。

#### 実施例1 L-3-ベンジルオキシカルボニルメチル-1,4-ジオキサ-2,5-ジオン(L-BMD)の製造

L-アスパラギン酸20gを80%硫酸200mlに溶解し、70℃に保ちながら、ベンジルアルコール500gを加えて反応させ、 $\beta$ -位のカルボキシル基を保護したL-ベンジルアスパルテートを得た。この生成物100gを1N硫酸1,400mlに加え、0~5℃にて攪拌しながら、亜硝酸ナトリウム47gを含む水溶液100mlを約3時間わたって滴下し、30分間攪拌を続けた。さらに、亜硝酸ナトリウム10gを含む水溶液30

のDMF950ml溶液(不均一溶液)に、室温にて約8時間かけて滴下した。さらに同温度にて12時間反応させ、濾過し、DMFを濃縮し、残渣をイソプロパノール50mlで洗浄した。濾過後、得られた白色粉末をアセトン200mlに溶かし、不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。残渣を少量のイソプロパノールで洗浄し、濾過して十分に乾燥した。この白色粉末を昇華し、イソプロパノール400mlで再結晶して、針状結晶のL-3-ベンジルオキシカルボニルメチル-1,4-ジオキサ-2,5-ジオン(L-BMD)2.3g(収率27%)を得た。融点150℃。 $[\alpha]_D^{25} = -127^\circ$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) 3.18(q,  $\text{CH}_2\text{CO}$ , 2H), 5.16(q,  $\text{OCH}_2\text{CO}$ , 2H), 5.20(s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 2H), 5.68(t,  $\text{OCH}$ , 1H), 7.38(s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 5H)

得られたL-プロモアセチルベンジルマレートとその環化生成物L-BMDのプロトンNMRスペクトルを第1図および第2図に示す。グリコレート単位に基づくシグナルが環化前では4.0ppm

mlを約30分間にわたって滴下し、室温にて一晩放置した。エーテルで抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残った粗結晶をベンゼンから再結晶して、L- $\beta$ -ベンジルマレートを得た。この化合物20gおよびプロモアセチルクロリド18.4gをエーテル300mlに溶かし、5℃以下に冷却し、1.1倍モル量のトリエチルアミン9.9gを含むエーテル溶液50mlを30分間にわたって滴下した。反応混合物をさらに室温にて6時間攪拌し、濾過し、濾液に水50mlを加え、30分間攪拌した。数回水を加えて分液を行い、エーテル層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、濃縮し、L-プロモアセチルベンジルマレート29.7gを得た。収率96%。

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 3.02(q,  $\text{CH}_2\text{CO}$ , 2H), 4.02(s,  $\text{OCH}_2\text{CO}$ , 2H), 5.12(s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 2H), 5.50(q,  $\text{OCH}$ , 1H), 7.35(s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 5H)

L-プロモアセチルベンジルマレート10gのDMF50ml溶液を、炭酸水素ナトリウム3.7g

にシングレットに現れているのに対して、環化後このシグナルは5.2ppmにABカルテットとして現れ、環化構造をとっていることを示す。また、IRにはラクトンとベンジルエステルの吸収がそれぞれ1660 $\text{cm}^{-1}$ 、1620 $\text{cm}^{-1}$ に認められ、この構造と一致した。さらに、元素分析の値も一致し、L-BMDの構造が確認された。

#### 実施例2

##### $\alpha$ -オキシ酸ポリマー(I-a)の製造

窒素雰囲気下、実施例1で得られたBMD0.2gにトルエン3mlを加え、100℃で溶解した。この溶液にジエチル亜鉛のヘキサン中10wt%溶液26 $\mu\text{l}$ を加え、100℃にて、3時間重合させた。重合後、溶媒を濃縮除去し、得られたポリマーをアセトン3mlに溶かし、エーテル30ml中で再沈殿させた。乾燥後、分子量2,300のポリL-BMD(I-a)0.19gを得た。収率95%。

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) 3.08(m,  $\text{CH}_2\text{CO}$ , 2H), 4.80(s,  $\text{OCH}_2\text{CO}$ , 2

H)、5.15 (s, CH<sub>2</sub>Ph, 2H)、5.66 (m, OCH, 1H)、7.35 (s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 5H)

#### 実施例3

##### α-オキシ酸ポリマー(I-a)の製造

開始剤として、ジエチル亜鉛の代わりにオクチル酸スズのトルエン溶液(0.1g/ml)61μlを用い、実施例2の方法に従って分子量12,900の表記化合物0.185gを製造した。収率93%。

#### 実施例4

##### α-オキシ酸ポリマー(I-a)の製造

開始剤として、ジエチル亜鉛の代わりにアルミニウムイソプロポキシドのトルエン溶液(0.1g/ml)31μlを用い、実施例2の方法に従って分子量2,900の表記化合物1.96gを製造した。収率98%。

#### 実施例5

##### α-オキシ酸ポリマー(I-a)の製造

窒素雰囲気下、実施例1にて製造したモノマー0.2g(融点150℃)を160℃まで加熱し、完

全に融解させた。これにオクチル酸スズの10wt%トルエン溶液35μlを加えて脱気し、トルエンを除去した後、窒素中、160℃で30時間反応させた。反応混合物をアセトン3mlに溶かし、エーテル30mlから再沈澱を行った。濾過し、乾燥して白色粉末状の分子量23,000のポリL-BMD 0.19gを得た。収率95%。

全に融解させた。これにオクチル酸スズの10wt%トルエン溶液35μlを加えて脱気し、トルエンを除去した後、窒素中、160℃で30時間反応させた。反応混合物をアセトン3mlに溶かし、エーテル30mlから再沈澱を行った。濾過し、乾燥して白色粉末状の分子量23,000のポリL-BMD 0.19gを得た。収率95%。

#### 実施例6

##### α-オキシ酸ポリマー(I-b)の製造

実施例2で得られた該ポリマー0.09gを、メタノール/酢酸エチル(1:3)溶媒20mlに溶かし、該溶液に二酸化白金10mgを加えた。反応容器内を水素で満たし、温度を30℃に維持しながら水素吸収がなくなるまで攪拌した。濾過して二酸化白金触媒を除去し、溶媒を濃縮し、所望の分子量1,200のα-オキシ酸ポリマー(I-b)59mgを得た。収率96%。

<sup>1</sup>H-NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) δ(ppm) 3.18(d, CH<sub>2</sub>CO, 2H)、4.97(d, OCH<sub>2</sub>CO, 2H)、5.82(m, OCH, 1H)

第1図および第2図は、各々、化合物(d)および式(II)のモノマーのNMRスペクトルである。第3図は式(I-a)および(I-b)のポリマーのNMRスペクトルである。

特許出願人 日本商事株式会社  
代理人 弁理士 青山 保 ほか1名

水素化分解前後のα-オキシ酸ポリマー(実施例2で得られた(I-a))および(実施例6で得られた(I-b))のプロトンNMRスペクトルを第3図に示す。(I-a)ではベンジル基に基づくシグナルが約7.4ppmと5.2ppmにそれぞれシングレットとなって現れている。しかし、共重合体(I-b)にはこのシグナルは認められず、ベンジル基がほぼ消失していることがわかる。

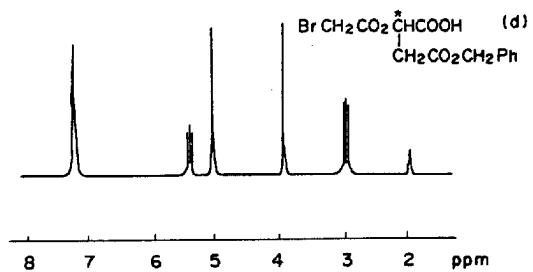
また、重合条件を変えてもポリマーの比旋光度(アセトン中)が-30°~-32°の範囲を示し変わらないこと、および<sup>13</sup>C-NMRにおいてカルボニルのシグナルが三種類のシングレットとなっていることから、ポリマーはグリコール酸とα-型リンゴ酸の交互重合体構造をとることが判明した。

#### 発明の効果

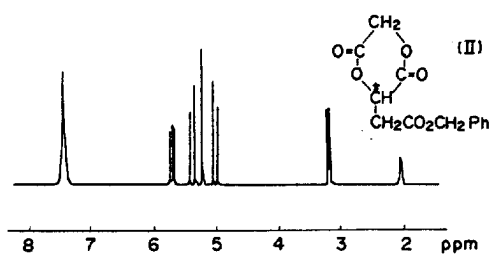
本発明によれば、グリコール酸とα-型リンゴ酸結合単位を有する高い生体適合性の新規α-オキシ酸ポリマーが収率よく得られる。

#### 4. 図面の簡単な説明

第 1 図



第 2 図



第 3 図

